ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

RECHERCHES SUR LA SANTONINE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

Pour obtenir le grade de pharmacien de 1re classe

PAR

Louis de SAINT-MARTIN

Né à Lambézellec (Finistère).

DOCTEUR EN MÉDECINE, LICENCIÉ ÈS SCIENCES PHYSIQUES.

CORBEIL

IMPRIMERIE DE CRÉTÉ FILS

1874

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

RECHERCHES SUR LA SANTONINE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

Pour obtenir le grade de pharmacien de 1re classe

PAR

Louis de SAINT-MARTIN

Né à Lambëzellec (Finistère)

DOCTEUR EN MÉDECINE, LICENCIÉ ÈS SCIENCES PHYSIQUES.



CORBEIL

IMPRIMERIE DE CRÉTÉ FILS

1874

ECOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

ADMINISTRATEURS :

MM. CHATIN, directeur.
BUIGNET, professeur.
A. MILNE EDWARDS, professeur titulaire.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. CAVENTOU.
BUSSY.

PROFESSEURS :

MM. RICHE, chimie inorganique.
BERTHELOT, chimie organique.
CHEVALIER, pharmacie.
BAUDRIMONT, id.
CHATIN, botanique.

MM. MILNE EDWARDS, zoologie.
BOUIS, toxicologie.
BUIGNET, physique.
PLANCHON, histoire naturelle des médicaments.

PROFESSEURS DÉLÉGUÉS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE :

M. BOUCHARDAT.

M. REGNAULD.

AGRÉGÉS :

MM. JUNGFLEISCH.
LEROUX.
CHATIN.
SOUBEYRAN.

MM. MARCHAND.
BOURGOIN.
BOUCHARDAT.

A M. LE PROFESSEUR

BERTHELOT

MEMBRE DE L'INSTITUT

Hommage respectueux
de son élève dévoué.

PRÉPARATIONS.

I. IODURE MERCUREUX.

Mercure.	100
Iode.	60
Alcool à 80°.	250

II. CICUTINE.

Fruits de ciguë.	2000
Chaux éteinte.	1000
Carbonate de potasse.	250
Éther.	350

III. ACIDE SULFUREUX LIQUIDE.

Tournure de cuivre.	200
Acide sulfurique.	800
Chlorure de calcium desséché.	500

IV. ARSÉNIATE DE SOUDE.

Nitrate de soude.	200
Acide arsénieux.	116

V. CHLORURE DE ZINC.

Zinc métallique en grenailles.	2000
Acide chlorhydrique.	Q. S.

VI. TABLETTES DE VICHY.

Bicarbonate de soude.	25
Sucre pulvérisé.	975
Gomme adrag.	10

VII. EXTRAIT DE DIGITALE.

Feuilles sèches de digitale.	1000

VIII. GELÉE DE CORNE DE CERF.

Sucre.	125
Citron.	n° 1
Corne de cerf râpée.	250

INTRODUCTION



La santonine, principe actif du semen-contra, a été fort peu étudiée jusqu'à ce jour. J'ai entrepris, sur les conseils de mon maître, M. le professeur Berthelot, de faire sur ses dérivés, afin d'en fixer la fonction chimique, les recherches dont je publie aujourd'hui les premiers résultats.

Ce travail pour être complet devrait porter sur les quatre points suivants :

Réactions de *réduction*, d'*oxydation*, de *substitution* et de *dédoublement.*

Je n'ai obtenu jusqu'à ce jour des résultats dignes d'être publiés que sur le premier point.

En conséquence, je diviserai ce travail en deux parties.

Dans la première, je ferai l'histoire de la santonine et de ses dérivés métalliques, d'après les travaux de Trommsdorff, d'Alms et de Heldt (1), en les complétant par quelques observations qui me sont propres.

Dans la seconde, je décrirai un nouveau phénol monoatomique que j'ai obtenu en réduisant la santonine par la poudre de zinc au rouge naissant, et ceux de ses dérivés que j'ai pu préparer.

(1) Kahler, *Archiv* v. Brandes, XXXIV, 318; XXXV, 217. — Alms, *ibid.*, XXXIX, 190. — H. Trommsdorff jeune, *Ann. der chem. und pharm.*, XI, 90. — Ettling, *ibid.*, XI, 207. — W. Heldt, *ibid.*, LXIII, 10 et 40.

PREMIÈRE PARTIE

DE LA SANTONINE ET DE SES DÉRIVÉS MÉTALLIQUES

DU SEMEN-CONTRA

Disons d'abord quelques mots de la substance qui fournit la santonine. J'emprunte à l'excellent ouvrage de Guibourt, revu par M. Planchon, la plupart des détails qui suivent.

Le semen-contra, ainsi nommé parce qu'on le regardait à tort comme une semence, est composé des sommités fleuries de plusieurs genres d'*Artemisia*.

On en distingue dans le commerce trois variétés principales :

Semen-contra du Levant. — On le trouve surtout sur les marchés d'Alep et d'Alexandrie; mais il paraît provenir de la Perse et du Thibet, et, selon O. Berg (1), de la Boucharie. L'*Artemisia Cina*, origine de ce semen-contra d'après O. Berg, n'a été établi que sur l'examen de la drogue officinale.

Cette variété de semen-contra est verdâtre lorsqu'elle est récente et devient rougeâtre en vieillissant. Elle est formée « de pédoncules brisés, « dépourvus de duvet et privés de leurs capitules, dont quelques-uns « cependant, à peine formés, sont encore sous la forme de boutons glo- « buleux. Un grand nombre de ces capitules sont plus développés et « séparés des tiges. Ils sont ovoïdes-allongés et composés d'écailles im- « briquées, scarieuses, tuberculeuses à leur surface; à l'intérieur, le

(1) O. Berg, *Beschreibung und Darstellung officinellen Gewächse*. Leipzig, t. IV, table XXXIX.

« réceptacle est nu, et les fleurons peu nombreux sont tous hermaphro-
« dites, ce qui indique la section des *seriphidium.* »

Ce semen-contra possède une odeur très-forte et très-aromatique surtout lorsqu'on l'écrase; il a une saveur amère et aromatique.

Semen-contra de Barbarie. — Il paraît être produit par l'*Artemisia Sieberii.* Il se distingue du précédent en ce qu'on n'y trouve pas de capitules développés et isolés. Il est plus léger que celui d'Alexandrie.

Semen-contra de Russie. — Il vient de Saratof ou de Sarapta dans les steppes du Volga.

M. Planchon en distingue deux variétés; savoir :

1° Les capitules de l'*A. pauciflora* et de l'*A. monogyna*, capitules bruns, couverts de poils blanchâtres, peu épais, à bractées intérieures, lancéolées-linéaires ;

2° Et les capitules couverts d'une pubescence épaisse et blanche de l'*A. lerchreana* B. et *Gmeliana* D. C.

PRÉPARATION DE LA SANTONINE

On fait bouillir un mélange de 10 kilogrammes de semen-contra d'Alep, 30 litres d'eau et 600 grammes de chaux, jusqu'à ce que la matière se dépose au fond de la bassine; on passe à travers une toile, et l'on fait une, deux et trois décoctions. On filtre le liquide, et on le concentre pour le réduire à 10 ou 12 litres. On décompose par un excès d'acide chlorhydrique; il monte à la surface du liquide une matière poisseuse que l'on sépare. Au bout de quatre à cinq jours, quand la santonine s'est déposée, on décante le liquide et on lave le dépôt avec un litre d'eau chaude.

La santonine brute est mise en contact avec 30 grammes d'ammoniaque liquide qui dissout la matière grasse résinoïde; on lave sur un linge à l'eau froide ; alors on reprend la santonine à l'ébullition par 3 litres d'alcool à 90°, et un peu de noir animal, et l'on filtre bouillant. La santonine cristallise par le refroidissement : 1 kilogramme de semen-contra d'Alep donne 14 grammes de santonine (Calloud). Ce procédé a été modifié par le Codex de 1866 de la façon suivante :

PROCÉDÉ DU CODEX

Semen-contra	1000 grammes.
Chaux éteinte............................	300 —
Alcool....................................	200 litres.
Eau..	200 —

Mêlez intimement; introduisez le mélange dans un alambic, et chauffez modérément jusqu'à ce que la moitié de l'alcool environ ait passé à la distillation. Après le refroidissement versez sur le résidu l'alcool distillé; agitez le tout et exprimez fortement. Soumettez le résidu au même traitement avec la même quantité d'eau et d'alcool. Réunissez et laissez déposer les liqueurs. Séparez l'alcool par distillation, filtrez la liqueur aqueuse qui reste et réduisez à moitié par l'évaporation au bain-marie. Ajoutez ensuite de l'acide acétique concentré jusqu'à réaction fortement acide, abandonnez pendant quelques jours le liquide à la cristallisation. La santonine se sépare sous forme d'une masse cristalline.

Recueillez les cristaux, lavez-les avec un mélange à parties égales d'alcool et d'eau, et exprimez-les : broyez-les ensuite avec le quart de leur poids de charbon animal lavé. Faites chauffer le mélange au bain-marie avec environ huit fois son poids d'alcool absolu, filtrez la solution bouillante et laissez refroidir lentement. Au bout de quelques jours, séparez les cristaux de l'eau mère, lavez-les avec une petite quantité d'un mélange d'eau et d'alcool, et faites-les sécher sur papier Joseph à l'abri de la lumière.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Obtenue par l'un des procédés ci-dessus décrits, la santonine se présente sous la forme de lamelles cristallines, qui sont des prismes hexagonaux allongés.

Ces cristaux jaunissent, soit au contact de l'air atmosphérique, soit plus vraisemblablement sous l'influence de la lumière. La composition des cristaux jaunes est identique avec celle de la santonine inaltérée.

J'ai obtenu des cristaux très-volumineux, en dissolvant la santonine du

commerce dans l'acide acétique concentré et en abandonnant à l'évaporation spontanée la solution ainsi obtenue.

La densité de ces cristaux est égale à 1,247.

Ils fondent à la température de 173° et non à 136°, comme le disent quelques auteurs et notamment le Codex de 1866, ce qui m'engage à signaler ici cette erreur. Si on les maintient longtemps en fusion, ils se transforment en une matière résineuse isomérique avec la santonine elle-même.

On réussit à la sublimer en opérant sur de toutes petites quantités de matière.

Trommsdorff a donné les chiffres suivants exprimant sa solubilité dans divers menstrues.

Solubilité dans l'eau. — Une partie de santonine se dissout, à 17°,5 dans 5,000, et à 100° dans 250 parties d'eau.

Solubilité dans l'éther. — Une partie de santonine se dissout, à 17°,5 dans 75, et à 40° dans 42 parties d'éther.

Solubilité dans l'alcool. — Une partie de santonine se dissout, à 22°,5 dans 43, à 50° dans 12, et à 80° dans 2,7 parties d'alcool.

Trommsdorff ne donne pas le titre de l'alcool qu'il a employé ; j'ai eu l'occasion de vérifier l'une de ces solubilités, et j'ai reconnu que, à la température de 21°, une partie de santonine se dissout dans 41,65 parties d'alcool à 94° centésimaux.

Les acides sulfurique et nitrique concentrés dissolvent abondamment à froid la santonine cristallisée, et l'eau froide paraît la précipiter inaltérée de ces dissolutions.

Le chloroforme, ainsi que je l'ai constaté, dissout également très-bien la santonine. Il en est de même de l'acide acétique cristallisable.

Elle se dissout fort peu dans la benzine et dans le sulfure de carbone.

Enfin, j'ai observé et je compte examiner ce fait avec attention dans mes recherches ultérieures, qu'une solution de santonine, dans un mélange d'acide acétique anhydre et d'acide acétique cristallisable, devenait fluorescente au bout d'un certain nombre de jours.

COMPOSITION CENTÉSIMALE. — FORMULE

Heldt (*loc. cit.*) a donné les analyses suivantes de la *santonine* :

	TROUVÉ				CALCULÉ d'après la formule $C^{30}H^{18}O^6$.
	1.	2.	3.	4.	
C =	73,70	73,30	73,14	73,01	73,41
H =	7,29	7,37	7,38	7,48	7,21
O =	19,01	19,33	19,48	19,51	19,38
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

J'ai eu l'occasion de faire quelques combustions de santonine cristallisée et j'ai obtenu les chiffres suivants :

I. — 0gr,236 de santonine ont donné 0gr,158 HO et 0gr,6335 CO^2
II. — 0 ,2585 — — 0 ,1715 HO et 0 ,694 CO^2
III. — 0 ,190 — — 0 ,1185 HO et 0 ,510 CO^2.

ce qui donne :

	TROUVÉ			CALCULÉ d'après la formule $C^{30}H^{18}O^6$.
	I.	II.	III.	
C =	73,15	73,23	73,20	73,41
H =	7,45	7,37	7,52	7,21

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

Action de l'hydrogène. — L'acide iodhydrique est déjà décomposé à froid par la santonine. Mais je n'ai point encore examiné les produits de cette réaction, et je me propose d'en faire sous peu l'étude complète.

L'amalgame de sodium, ainsi que je l'ai observé, n'exerce aucune action sur la santonine en solution alcaline.

Action de l'oxygène. — Le permanganate de potasse en solution alcaline, l'acide chromique, et l'acide azotique fumant à l'ébullition, transforment la santonine en une matière jaune solide, incristallisable, déliquescente et fort soluble dans l'eau.

Cette substance est douée d'une amertume très-prononcée. La solution

précipite par l'acétate plombique, et le précipité se dissout dans un excès de réactif.

Toutes mes tentatives pour obtenir ce produit d'oxydation à l'état cristallisé sont restées infructueuses.

D'après G. Schmidt (1), cette substance se formerait également dans l'économie, après l'ingestion de la santonine, et on peut la retrouver dans l'urine des sujets soumis à son emploi journalier.

On avait signalé la présence de l'acide succinique parmi les produits de l'oxydation de la santonine au moyen de l'acide azotique. Je n'ai pu vérifier ce résultat dans deux opérations où j'avais soumis à l'action de l'acide azotique deux échantillons de santonine du poids de 20 grammes.

Chlore, brome. — Le chlore et le brome réagissent sur la santonine et paraissent donner naissance à des produits de substitution cristallisés.

Heldt a décrit une santonine bichlorée obtenue par l'action sur la santonine d'un mélange d'acide chlorhydrique et de chlorate de potasse.

Je n'ai obtenu jusqu'à ce jour par l'action des halogènes aucun résultat digne d'être noté dans cette thèse.

Acide nitrique monohydraté. — J'ai dit plus haut que l'acide azotique monohydraté pouvait dissoudre une notable proportion de santonine, que l'eau reprécipitait en majeure partie. Il se forme pourtant toujours, même en opérant à une basse température, une certaine quantité du produit d'oxydation signalé plus haut ; mais il ne paraît pas se former de produit de substitution nitré.

Je n'ai pas réussi davantage à nitrer la santonine, en la faisant dissoudre dans 15 fois son poids d'un mélange à volumes égaux d'acides sulfurique et nitrique monohydratés, tous les deux parfaitement purs.

La matière reprécipitée par l'eau de cette solution présente tous les caractères de la santonine.

Alcalis. — La santonine se combine aux oxydes métalliques, en donnant des combinaisons cristallisables. Lorsqu'on la dissout dans

(1) *Centralblatt für die medecinischen Wissenschaften*, p. 804, 1870. — *Zeitschrift ür analytische Chemie*, t. X, p. 254.

l'alcool et qu'on y ajoute un peu de potasse ou de soude, il se produit une coloration rouge tout à fait caractéristique et disparaissant à la longue.

Lorsqu'on fait cette expérience avec la soude et qu'on abandonne la solution décolorée à l'évaporation spontanée, il se dépose des cristaux de santonine sodée dont je parlerai plus bas.

Si l'on dissout ces cristaux dans l'eau, on peut par un acide reprécipiter de la solution toute la santonine sous forme d'une masse gommeuse que l'on peut faire recristalliser dans l'alcool.

Ainsi que je l'ai constaté, cette *santonine* régénérée donne encore avec la soude et l'alcool la coloration rouge caractéristique.

FONCTION CHIMIQUE

D'après ce qui précède, on voit que la santonine paraît jouer le rôle d'un acide faible. C'est en s'appuyant sur ces faits que Gerhardt l'a décrite dans son livre classique sous le nom d'acide santonique.

Dans son *Traité élémentaire de chimie organique*, M. Berthelot a rapproché la santonine de cette grande classe de composés organiques qu'il avait instituée en 1860 sous le nom de phénols.

En effet, bien que se combinant avec les bases, cette substance ne décompose pas les carbonates alcalins, et sa solution ne rougit pas le tournesol.

Cette manière de voir trouve également sa confirmation dans le fait de la transformation, par réduction avec la poudre de zinc au rouge sombre, de la santonine en un phénol monoatomique répondant à la formule $C^{30}H^{18}O^{2}$.

Il convient de rappeler ici une expérience de M. Kossmann (1), qui regarde la santonine comme un glucoside.

En soumettant pendant quelques heures la santonine à l'action de l'acide sulfurique étendu, ce chimiste a obtenu une masse élastique à chaud, cassante à froid, qu'il a désignée sous le nom de santonirétine, et

(1) Kossmann, *Journal de pharmacie et de chimie*, 3e série, t. XXXVIII, p. 18.

une solution qui, sursaturée par la soude, réduisait le réactif cupro-potassique.

Cette expérience me paraît insuffisante pour établir la production du glucose, que M. Kossmann n'a pas isolé en nature, et la substance qu'il nomme santonirétine, et qu'il n'a soumise à aucun examen ultérieur, pourrait bien n'être que de la santonine inaltérée.

Enfin, tout récemment, MM. Cannizaro et Sestini (1) ont obtenu un acide nouveau répondant à la formule $C^{30}H^{20}O^{8}$, en soumettant la santonine à l'ébullition pendant douze heures avec une solution saturée d'hydrate de baryte. Cet acide, que ces chimistes appellent acide santonique, forme des sels monobasiques, et décompose les carbonates.

Cette fixation des éléments de l'eau sur la santonine par l'ébullition avec un alcali, pourrait peut-être la faire considérer comme un anhydride jouant en même temps le rôle de phénol triatomique.

DÉRIVÉS MÉTALLIQUES DE LA SANTONINE

Toutes ces combinaisons se décomposent par l'ébullition avec l'eau en mettant de la santonine en liberté. Leurs solutions aqueuses paraissent éprouver à la longue la même décomposition.

Santonine sodée. — Elle s'obtient, d'après Heldt, en mettant du carbonate de soude sec en digestion avec une solution alcoolique de santonine jusqu'à décoloration du mélange ; on évapore à siccité sans dépasser la température de 30° ; on épuise le résidu par l'alcool absolu pour séparer l'excès du carbonate alcalin, et on abandonne le liquide filtré à l'évaporation spontanée. La santonine sodée se dépose alors en fines aiguilles feutrées qui s'obtiennent, par cristallisation dans très-peu d'eau, sous la forme de gros prismes à base rhombe appartenant, selon Heldt, au système rhombique.

J'obtiens ce corps par un procédé plus simple, qui consiste à dissoudre la santonine dans cinq parties d'alcool chaud et à y ajouter la quantité de soude caustique rigoureusement nécessaire pour la combinaison ; la

(1) *Gazzetta chimica*, t. III, p. 241. — *Bulletin de la Soc. chim.*, t. XXI, p. 230.

majeure partie du produit cristallise par le refroidissement, et j'abandonne les eaux mères à l'évaporation spontanée pour en obtenir une nouvelle quantité.

Les cristaux qui se déposent soit de l'alcool aqueux, soit de l'eau distillée, répondent tous à la formule

$$C^{30}H^{18}O^{6}, NaO, HO + 7\ HO.$$

Ils perdent 7 équivalents d'eau à la température de 100°; vers 200°, ils fondent en se colorant en rouge : chauffés à un point plus élevé de l'échelle thermométrique, ils se décomposent en dégageant une odeur aromatique.

La santonine sodée est fort soluble dans l'eau et se prêterait parfaitement à l'emploi thérapeutique de la santonine, si l'insolubilité de cette substance ne paraissait pas nécessaire à son action vermifuge.

Lorsqu'on ajoute à cette solution un acide étendu, la santonine se précipite sous forme d'une masse gommeuse, élastique, qui ne devient solide et cristalline qu'à la longue.

Autres combinaisons métalliques. — La combinaison potassique s'obtient par le même procédé et se présente aussi sous forme d'une masse gommeuse.

La santonine barytique $C^{30}H^{18}O^{6}$, BaO, HO $+ x\ aq$ constitue une croûte blanche, un peu gélatineuse, se desséchant en une poudre légère.

On peut obtenir cristallisée la combinaison avec la chaux, en évaporant un mélange de lait de chaux et de santonine en dissolution alcoolique, dissolvant le résidu dans l'eau, précipitant l'excès de chaux par l'acide carbonique, et évaporant à cristallisation la solution filtrée.

Enfin, une solution aqueuse de santonine sodée précipite en flocons blancs les sels de zinc, d'argent et de mercure au *minimum*, en chamois les sels de peroxyde de fer, et en bleu pâle, les sels de cuivre. On n'obtient pas de précipité avec les sels mercuriques.

En mélangeant deux solutions alcooliques bouillantes, l'une de santonine et l'autre d'acétate de plomb, — filtrant et exposant pendant

quelques heures à la température de 30 à 40°, en évitant l'action de l'acide carbonique de l'air, on obtient des groupes mamelonnés, composés de petites aiguilles nacrées qui, desséchées à 120°, répondent à la formule $C^{30}H^{18}O^{6}$, PbO.

J'ai terminé la première partie de ce travail et vais maintenant décrire le nouveau phénol monoatomique dérivé de la santonine, auquel j'ai donné le nom de *Santonol.*

DEUXIÈME PARTIE

SUR UN NOUVEAU PHÉNOL MONOATOMIQUE DÉRIVÉ DE LA SANTONINE

J'ai obtenu ce composé pour la première fois en 1872, en distillant au rouge naissant, dans un courant d'hydrogène, un mélange de poudre de zinc et de santonine.

PRÉPARATION

Voici le procédé auquel je me suis arrêté pour me procurer une notable quantité de *santonol.*

Sur une grille à gaz de M. Berthelot, je place un tube en fer étiré de 35 millimètres de diamètre intérieur et d'environ 1 mètre de long. Ce tube déborde les éléments de la grille de 25 centimètres environ, et communique, par une de ses extrémités, avec un appareil à dégagement constant d'hydrogène, et, par l'autre, avec une allonge qui s'engage dans le col d'un matras refroidi par un courant d'eau froide. Ce tube peut recevoir dans son intérieur, à tour de rôle, deux nacelles d'environ 50 centimètres de long, construites de façon à ce qu'elles remplissent à peu près complétement sa cavité.

L'appareil étant ainsi disposé, j'introduis, par l'extrémité du tube en communication avec la source d'hydrogène, l'une des nacelles pleine d'un mélange de quatre parties de zinc en poudre et d'une partie de santonine.

A ce moment, je fais passer le courant d'hydrogène à travers le tube ; puis, au bout d'un certain temps, je chauffe peu à peu le tube jusqu'à une température voisine du rouge sombre.

Au début de la distillation, il passe une certaine quantité d'eau, pro-

venant de la dessiccation incomplète du zinc et de la santonine, et aussi de la réduction par l'hydrogène d'une partie de l'oxyde que renferme toujours la poudre de zinc. La température s'élevant, il se condense ensuite dans l'allonge un liquide brun, épais, doué d'une forte odeur aromatique, rappelant un peu, au début, celle de l'essence d'oranges, mais devenant empyreumatique sur la fin de l'opération. Lorsqu'il ne passe plus rien à la distillation, j'éteins la grille, j'enlève la première nacelle du tube, et je la remplace par la seconde également pleine du mélange de zinc et de santonine. Je fais alors passer l'hydrogène à travers l'appareil, et je procède à une seconde distillation qui me donne une nouvelle quantité de produit.

Par ce procédé, la fabrication du *santonol* est en quelque sorte continue, et je réduis à chaque opération environ 25 grammes de santonine.

J'ai vainement essayé plusieurs autres méthodes; la distillation du mélange de zinc et de santonine dans une cornue de verre ne donne que des traces de *santonol*. On ne réussit pas davantage en employant une cornue de grès placée dans un fourneau à réverbère.

J'ajouterai que la grille de M. Berthelot est bien supérieure à toute autre pour cette préparation, parce que seule elle permet de bien régler la température au degré voulu.

Le produit brut ainsi obtenu est constitué par du *santonol* souillé de quelques impuretés, telles que la santonine, probablement le phénol intermédiaire $C^{30}H^{18}O^{4}$ et, peut-être, aussi un peu d'un carbure répondant à la formule $C^{30}H^{18}$; son poids est égal à environ 60 pour 100 du poids de la santonine soumise à la réduction. Il est surnagé d'une couche aqueuse qui, soumise à la distillation, donne un liquide possédant les réactions de l'acide formique étendu.

Au bout d'un temps plus ou moins long suivant la saison, ce produit brut laisse déposer des cristaux de santonol pur. — J'avais cru d'abord à l'existence de deux santonols isomériques, l'un liquide et l'autre solide ; mais je pense maintenant que le liquide surnageant les cristaux n'est autre chose que du santonol solide, que des impuretés empêchent de cristalliser.

On sait combien il est difficile d'obtenir le phénol ordinaire à l'état

solide ; par analogie, je pense qu'il doit en être de même pour le santonol.

Quoi qu'il en soit, voici comment j'obtiens le santonol cristallisé : le produit brut, débarrassé de la couche aqueuse, est introduit dans une petite cornue par fractions successives, et soumis à la distillation sous une pression de 30 à 35 centimètres de mercure, pression que je maintiens telle à l'aide d'une petite trompe, et je recueille à part ce qui passe dans ces conditions entre 300 et 320 degrés.

La fraction ainsi isolée se prend par le refroidissement en une masse cristalline, que je soumets à l'expression entre des doubles de papier Joseph, et que je fais cristalliser finalement par évaporation spontanée dans l'alcool absolu, sous une cloche, en présence de l'acide sulfurique concentré.

Le liquide qui passe à la distillation avant 300° laisse également déposer des cristaux, mais en bien moins grande quantité; bien desséché, il répond exactement à la formule $C^{30}H^{18}O^{2}$; je le considérerai donc comme du santonol maintenu à l'état liquide par des traces de matières étrangères, et c'est avec ce produit que j'ai préparé les dérivés du santonol que je décrirai ci-dessous.

Le santonol cristallisé obtenu par ce procédé ne dépasse pas 2 pour 100 du poids de la santonine employée.

PROPRIÉTÉS DU SANTONOL CRISTALLISÉ

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Ce corps se présente sous la forme d'aiguilles aplaties qui peuvent atteindre 5 à 6 centimètres de longueur. Ces cristaux jaunissent sous l'influence de la lumière et paraissent se liquéfier dans l'air humide.

Ils fondent, à la température de 127°, en un liquide susceptible de se prêter aux expériences de surfusion; ce liquide entre en ébullition vers 360°, sous la pression normale de l'atmosphère et entre 310 et 300°, sous une pression de 35 centimètres de mercure.

Le santonol cristallisé est insoluble dans l'eau et fort soluble dans l'alcool, l'éther et l'acide acétique.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

Le *santonol* s'altère assez rapidement en se colorant en brun sous l'influence de l'air humide.

Chauffé sur une lame de platine, il prend feu et brûle avec une flamme éclairante fuligineuse.

Hydrogène. — L'acide iodhydrique est déjà réduit par ce composé vers la température de 100°.

Oxygène. — L'acide azotique étendu, l'acide chromique en solution dans l'acide acétique, l'oxydent avec production de matières résineuses.

Perchlorure de phosphore. — Le *santonol* est vivement attaqué par le perchlorure de phosphore avec dégagement d'acide chlorhydrique. Le produit de la réaction, soumis à la distillation, donne du chlorure de santonyle bouillant vers 290°.

Acide azotique monohydraté. — Cet acide dissout à froid le santonol; l'eau précipite, de cette solution, une matière jaune peu soluble dans l'eau, incristallisable, et riche en azote, qui paraît être un mélange de dérivés nitrés du santonol.

Acides sulfuriques fumant et monohydraté. — L'acide sulfurique de Nordhausen et l'acide monohydraté dissolvent le santonol avec un vif dégagement de chaleur et production d'acide oxysantonyldisulfureux.

COMPOSITION CENTÉSIMALE — FORMULE

Voici les résultats de plusieurs analyses effectuées avec de beaux échantillons de santonol cristallisé.

I. — 0gr,228 de matière ont donné 0gr,177 de vapeur d'eau et 0gr,696 d'acide carbonique.

II. — 0gr,304 de matière ont donné 0gr,246 de vapeur d'eau et 0gr,938 d'acide carbonique.

III. — 0gr,196 de matière ont donné 0gr,151 de vapeur d'eau et 0gr,604 d'acide carbonique.

Ce qui donne :

TROUVÉ			CALCULÉ d'après la formule $C^{30}H^{18}O^{4}$.
I.	II.	III.	
83,25	83,8	84,00	84,11
7,62	8,9	8,56	8,41

La troisième analyse, qui donne les résultats les plus concordants avec la formule $C^{30}H^{18}O^{2}$, est celle qui a été faite avec le plus bel échantillon de santonol que j'aie jamais obtenu.

Ces analyses conduisent donc à considérer le santonol comme un phénol monoatomique de la série $C^{2n}H^{2n-12}O^{2}$, série à laquelle appartient le *naphtol*. Cette manière de voir est également confirmée, ainsi qu'on a pu le voir plus haut, par l'étude de ses propriétés chimiques.

CHLORURE DE SANTONYLE

Je n'ai encore préparé ce composé qu'en fort minime quantité, et l'analyse que j'en ai faite n'a pas donné des résultats très-satisfaisants. Je la crois néanmoins suffisante pour établir dès à présent l'existence de ce dérivé du santonol.

PRÉPARATION

Dans un matras d'une assez grande capacité, j'introduis environ 20 grammes de santonol liquide, et, par petites fractions, en chauffant au bain-marie, un notable excès de perchlorure de phosphore. L'attaque est assez vive et se fait avec dégagement d'acide chlorhydrique ; ce gaz détermine un boursouflement considérable de la masse, ce qui oblige à employer des vases de grande capacité ; quand l'opération est terminée, je verse sur la matière une petite quantité d'eau distillée pour décomposer l'excès du perchlorure de phosphore et l'oxychlorure qui a dû se former. La matière qui reste se prend par le refroidissement en une masse cassante qui se dessèche et que j'introduis dans une petite cornue munie d'un thermomètre.

J'ai recueilli à part ce qui passait avant 275°, puis ce qui passait entre 275 et 300°, enfin, la fraction distillant entre 300 et 310°. On comprend sans peine que les indications d'un thermomètre, plongeant dans la vapeur de corps bouillant à cette température, ne soient pas susceptibles d'une bien grande précision. Je n'ai encore examiné que la portion distillant entre 275 et 300° : j'ai remarqué, en effet, que pendant presque tout le temps qu'a mis à distiller cette fraction du produit, le thermomètre s'était maintenu aux environs de 290°.

PROPRIÉTÉS

Le corps obtenu par ce procédé se présente sous la forme d'un liquide huileux assez mobile ; son point d'ébullition paraît placé vers 290° ; il est très-réfringent. Son odeur est pénétrante et assez désagréable.

Introduit dans un mélange d'acide chlorhydrique et de sel marin, il ne s'est point solidifié.

Il est insoluble dans l'eau, très-soluble dans l'alcool, l'éther, le sulfure de carbone et le chloroforme.

COMPOSITION

Voici les résultats fournis par l'analyse de ce produit :

A. — 0gr,346 de produit ont donné 0gr,166 de chlorure d'argent, correspondant à 0gr,041 de chlore.

On a employé pour ce dosage le procédé Carius et il a fallu ajouter à l'acide azotique du bichromate de potasse.

B. — 0gr,213 de matière ont donné 0gr,147 de vapeur d'eau et 0gr,622 d'acide carbonique.

Ce qui donne :

	TROUVÉ.	CALCULÉ.
Cl	11,8	15,2
C	79,6	77,4
H	7,8	7,3

Ces chiffres sont peu satisfaisants ; on peut attribuer l'écart qu'ils présentent à la présence d'une certaine quantité de santonol inattaqué dans le chlorure de santonyle.

ACIDE OXYSANTONYLDISULFUREUX ET OXYSANTONYLDISULFITE DE BARYTE

J'ai dit plus haut que le santonol était soluble dans l'acide sulfurique fumant et dans l'acide sulfurique monohydraté avec formation d'un acide sulfoconjugué qui est le même dans les deux cas.

J'obtiens le meilleur rendement en opérant comme suit :

J'introduis peu à peu une partie du santonol liquide dans un mélange d'une partie d'acide sulfurique fumant et de quatre parties d'acide sulfurique monohydraté. Le mélange est chauffé pendant quelques minutes au bain-marie ; puis je le verse goutte à goutte dans environ 25 fois son poids d'eau distillée bien refroidie.

Je sature alors l'acide en excès par du carbonate de baryte en poudre fine, et j'achève la neutralisation au moyen d'une solution saturée d'hydrate de baryte ; après avoir fait passer dans la liqueur un courant d'acide carbonique pour précipiter la baryte libre, je porte le tout à l'ébullition pendant une heure pour décomposer le bicarbonate de baryte formé, je filtre et j'évapore d'abord à feu nu, puis finalement au bain-marie. Le résidu est repris par un peu d'eau distillée, la solution filtrée est de nouveau évaporée, et il reste une masse brunâtre, cassante, amorphe, qui constitue l'oxysantonyldisulfite de baryte.

Ce sel est très-soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, sa solution précipite abondamment par l'acide sulfurique étendu et par les carbonates alcalins. Elle est fortement colorée en brun.

Lorsqu'on précipite exactement une solution d'oxysantonylsulfite de baryum par l'acide sulfurique étendu, et que l'on concentre au bain-marie la solution filtrée, il reste un liquide sirupeux fort soluble, qui doit être l'acide oxysantonyldisulfureux.

Desséché à 120°, ce sel a donné à l'analyse les résultats suivants :

1° DOSAGE DE LA BARYTE.

I. — 0gr,615 de sel ont été portés au rouge dans un creuset de platine, et le résidu bien blanc, puis humecté avec l'acide sulfurique et de nouveau porté au rouge, pesait 0gr,273.

II. — 1gr,00 de sel soumis au même traitement a fourni 0gr,447 de sulfate de baryte.

2° DOSAGE DU SOUFRE.

I. — 0gr,500 ont été dissous dans 20 fois leur poids d'acide azotique de densité 1,2 : la solution après neutralisation complète par le carbonate de soude a été soumise à l'ébullition, puis filtrée pour séparer le carbonate de baryte. On l'a ensuite additionnée de 2 grammes de carbonate de soude et on l'a évaporée à sec dans une capsule d'argent. Le résidu desséché a été fondu au rouge naissant, dissous dans l'eau distillée acidifiée par l'acide chlorhydrique, filtré, et finalement précipité par le chlorure de baryum. Le précipité convenablement traité pesait 0gr,451.

II. — 0gr,400 soumis au même traitement ont fourni 0gr,364 de sulfate de baryte.

Ce qui donne :

	TROUVÉ. I.	TROUVÉ. II.	CALCULÉ pour $C^{80}H^{16}Ba^{2}S^{4}O^{14}$.
BaO	27,5	29,3	28,4
S	12,4	12,2	12,8

On n'a pas fait de combustion de ce sel.

Vu et bon à imprimer
Le Directeur de l'École,
A. CHATIN.

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
A. MOURRIER.



CORBEIL. — Imprimerie de CRÉTÉ FILS.